

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-138172

(43)Date of publication of application : 28.05.1990

(51)Int.Cl.

C07D209/08
 C07D215/08
 C07D217/06
 C07D223/16
 C07D401/06
 // A61K 31/40
 A61K 31/47
 A61K 31/55

(21)Application number : 63-293113

(71)Applicant : MITSUBISHI KASEI CORP

(22)Date of filing : 19.11.1988

(72)Inventor : SEKIYA TETSUO
 TSUTSUI MIKIO
 KIKUCHI JUNKO
 HORII DAJIRO
 ISHIBASHI AKIRA
 SUZUKI JIYUNO

(54) BETA-AMINO ACID AMIDE DERIVATIVE

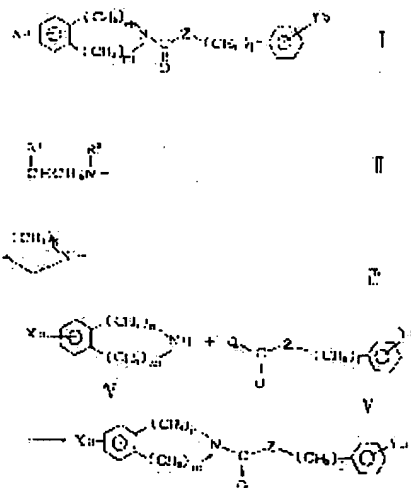
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A β -amino acid derivative shown by formula I (X is H, 1-5C alkyl or 1-5C alkoxy; Y is H, 1-5C alkyl, 1-5C alkoxy or halogen; Z is group shown by formula II or formula III; R₁ is H; R₂ is H or 1-5C alkyl; K is 2-4; l is 2-5; m is 2-4; n is 0-2; a and b are 1-3) or a salt thereof.

EXAMPLE: 2-[1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)piperidine-3-carbonyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride.

USE: Having anti-pulse frequency action, vasodilating action, useful as a drug of circulatory system such as an antiarrhythmic agent, anti-angina pectoris agent or antihypertensive agent.

PREPARATION: For example, as shown by the reaction formula, a compound shown by formula IV is reacted with a compound shown by formula V (Q is halogen, etc.) to give a compound shown by formula I.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

BEST AVAILABLE COPY

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-138172

⑬ Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)5月28日

C 07 D 209/08
215/08
217/06

7375-4C
8413-4C
8413-4C※

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全11頁)

⑮ 発明の名称 β -アミノ酸アミド誘導体

⑯ 特 願 昭63-293113

⑰ 出 願 昭63(1988)11月19日

⑱ 発 明 者 関 谷 哲 雄 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社
総合研究所内

⑲ 発 明 者 筒 井 幹 雄 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社
総合研究所内

⑳ 発 明 者 菊 地 順 子 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社
総合研究所内

㉑ 発 明 者 堀 井 大 治 郎 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社
総合研究所内

㉒ 出 願 人 三菱化成株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

㉓ 代 理 人 弁理士 長谷川 一 外1名

最終頁に続く

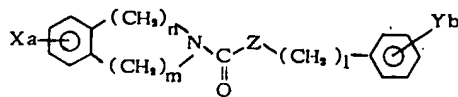
明 細 書

1 発明の名称

β -アミノ酸アミド誘導体

2 特許請求の範囲

(1) 下記一般式(I)



(I)

〔上記式中、Xは水素原子、炭素数1～5の低級アルキル基または炭素数1～5の低級アルコキシ基を示す。Yは水素原子、炭素数1～5の低級アルキル基、炭素数1～5の低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示す。Z

は $\begin{matrix} R^1 \\ | \\ -CH-CH_2-N- \end{matrix}$ または $\begin{matrix} R^2 \\ | \\ -CH_2-CH_2-N- \end{matrix}$ を示し、R¹

は水素原子、R² は水素原子または炭素数1～5の低級アルキル基、kは2～4の整数を示す。lは2～5の整数、mは2～4の整数、

nは0～2の整数を示し、aおよびbはそれぞれ独立して1～3の整数を示す。〕で表わされる β -アミノ酸アミド誘導体またはその薬学的に許容し得る塩。

3 発明の詳細な説明

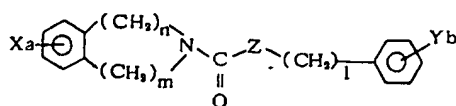
〔産業上の利用分野〕

本発明は、抗頻脈作用や血管拡張作用を有し、循環系の医薬として有用である新規な β -アミノ酸アミド誘導体に関する。

〔従来の技術及び発明が解決しようとする問題点〕

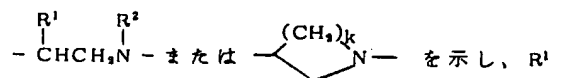
これまでに、N-アルキル置換のベンゼン環と縮合した環状アミド化合物が徐脈作用を示すことは、公知であった〔特開昭51-113866号公報、特開昭53-31672号公報、特開昭57-193462号公報、特開昭62-138491号公報参照〕。そこでさらに新規で循環系の医薬として有用な化合物を見い出すべく、鋭意検討した結果、本発明に到達した。〔問題点を解決するための手段〕

すなわち、本発明の要旨は下記一般式(I)：



(I)

〔上記式中、Xは水素原子、炭素数1～5の低級アルキル基または炭素数1～5の低級アルコキシ基を示す。Yは水素原子、炭素数1～5の低級アルキル基、炭素数1～5の低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示す。Zは、



は水素原子、R²は水素原子または炭素数1～5の低級アルキル基、kは2～4の整数を示す。lは2～5の整数、mは2～4の整数、nは0～2の整数を示し、aおよびbはそれぞれ独立して1～3の整数を示す。〕で表わされるβ-アミノ酸アミド誘導体またはその薬学的に許容し得る塩に存する。

が前者の場合、R²で表わされる炭素数1～5のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、ペンチル基等が挙げられる。

また、薬学的に許容される酸付加塩とは、塩基性化合物の毒性を実質的に増大しない酸の付加塩を意味する。

これらは、例えば、塩酸、硫酸、リン酸のような鉱酸、或いは、酢酸、マロン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、グルクロン酸等の有機酸の塩が挙げられる。このような酸付加塩は、本発明化合物を適当な溶媒に溶かし、酸をそのまま、あるいは適当な溶媒に溶かして加えることにより得ることができる。適当な溶媒としては、例えばエーテル、エタノール等が挙げられる。

本発明の化合物は、常法によりヒトに経口又は非経口で適用される。経口的に用いる場合は

以下、具体例を示し、本発明を詳細に説明する。

上記式(I)のX及びYで表わされる炭素数1～5のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、ペンチル基等が挙げられる。また、炭素数1～5のアルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、n-ペントキシ基等が挙げられる。またYにおけるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。X及びYは、それぞれ、モノ置換、ジ置換、トリ置換でもよく、また、Xがジ置換もしくはトリ置換の場合は、置換基は互に同じでも異なってもよい。また、Yがジ置換もしくはトリ置換の場合、置換基は互に同じでも異なってもよい。Zは鎖状のアミノ基または窒素原子を1個含有する5～7員環構造の複素環を形成しており、Z

1回0.1～100mgを1日1～3回投与するのが好ましく、静脈注射の場合は1日0.01～10mgを1日1～5回投与するのが好ましく、また、直腸内投与の場合は1回0.1～100mgを1日1～3回投与するのが好ましい。その際、本発明の化合物(I)あるいはその塩は、通常用いられる製薬用担体、賦形剤その他の添加物を含む組成物で利用するのが一般的である。医薬担体は固体でも液体でもよく、固体担体の例としては、乳糖、白陶土、ショ糖、結晶セルロース、コーンスターチ、タルク、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウムなどが挙げられる。液状担体の例としては、シロップ、グリセリン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、水などが挙げられる。

本発明の化合物を含んだ医薬は、種々の剤形をとることができ、固体担体を用いる場合は、錠剤、粉末、顆粒、硬ゼラチンカプセル入り粉

末もしくは顆粒、坐剤、又はトローチとすることができ。

固体担体の量は広範に変えることができるが、好ましくは約 1/100 ~ 1/10 とする。液状担体を用いる場合は、シロップ、乳液、軟ゼラチンカプセル、さらにアンプル入りのような滅菌注射剤又は水性もしくは非水性の懸濁液とすることができる。

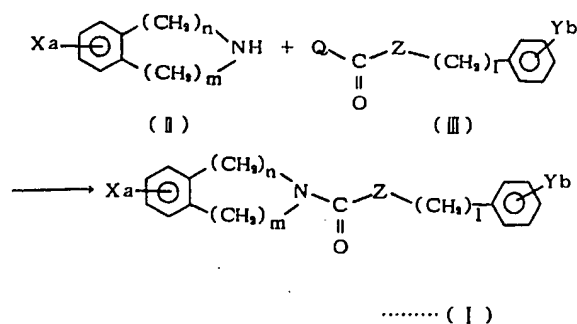
また、本発明の化合物(I)あるいはその塩をシクロデキストリン抱接化合物、あるいはリボソーム中に入れる操作をして用いることもできる。

次に、本発明の化合物の製造方法について述べる。

上記一般式(I)で示される本発明の化合物は、例えば次の合成経路 A ~ D に従い製造することができる。

<合成経路 A>

限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素；メタノール、エタノール、プロパノール、イソアミルアルコールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコール=ジエチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメトキシアセトアミドまたはジメチルスルホオキシド等が挙げられる。反応温度は 0 ~ 250℃ で好ましくは 100 ~ 200℃ で行い、反応時間は 0.1 ~ 48 時間で好ましくは 1 ~ 24 時間である。また縮合剤として例えばジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) やジフェニルリン酸アジド (DPPA) などを用いることにより、より緩和に反応をおこなうことができる。この場合反応温度は、-78 ~ 100℃ で好ましくは -30 ~ 30℃ で行なり。反応時間は 0.1 ~ 48 時間好ましくは 1 ~ 24 時間である。また N-置換 β-アミノ酸をあらかじめ酸ハライドや、



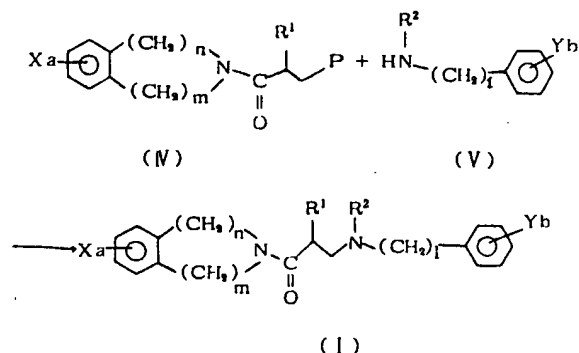
(上記式中、X、Y、Z、a、b、l、m および n は既に定義したとおりであり、Z 中の R¹、R² および k もまた前述と同様である。Q は、ハロゲン原子、アルコキシカルボニルオキシ基を表わす。)

本経路は環状アミンと N-置換 β-アミノ酸を縮合することにより、本発明の化合物を合成する方法である。

上記環状アミン(II)は上記 N-置換 β-アミノ酸(III)に対し、0.5 ~ 5 倍当量用いる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒ならば特に

混合酸無水物などの反応性の誘導体にしてから、環状アミンと反応させることにより上記目的物(I)を合成することもできる。この場合、反応温度は -78 ~ 100℃ で好ましくは -30 ~ 30℃ であり、反応時間は 0.1 ~ 48 時間で好ましくは 1 ~ 24 時間である。また必要に応じて有機あるいは無機の塩基、例えばトリエチルアミン、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等を脱酸剤として共存させることにより反応を円滑に進めることができる。

<合成経路 B>



(上記式中、X、Y、a、b、l、mおよびnは既に定義したとおりであり、R¹は水素原子、R²は炭素数1～5の低級アルキル基を表わす。Pはハロゲン原子、メシルオキシ基またはトシルオキシ基等を表わす。)

本経路はR¹が水素原子の場合に用いられる経路で、プロピオニル基の3位に脱離可能な置換基を持つプロピオニルアミドと置換アミンを縮合して本発明の化合物を合成する方法である。上記プロピオニルアミド(V)に対し、上記置換アミン(VI)は0.5～5倍当量用いる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒ならば特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素；メタノール、エタノール、プロパノール、イソアミルアルコールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルスル

およびPは既に定義したとおりであり、Z中のR¹、R²およびkも前述と同様である。)

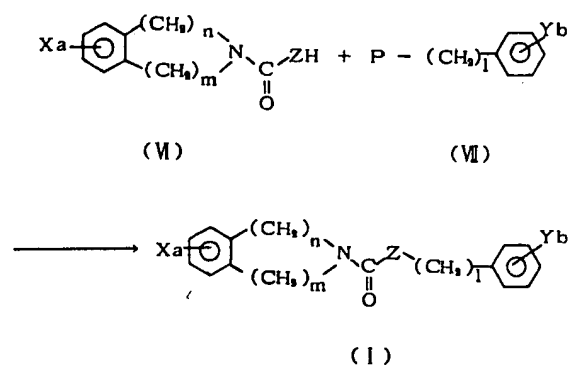
本経路は、β-アミノ酸誘導体とフェネチル誘導体とを縮合して本発明の化合物を合成する方法である。

上記β-アミノ酸誘導体(VI)は上記フェネチル誘導体(VII)に対して、0.5～5倍当量用いる。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒ならば特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素；メタノール、エタノール、プロパノール、イソアミルアルコールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルスルホキシド等が挙げられる。

反応温度は0～250℃で好ましくは0～100℃で行い、反応時間は0.1～48時間、好ましくは0.5～24時間である。

ホオキシド等が挙げられる。反応温度は0～250℃で好ましくは0～100℃で行い、反応時間は0.1～48時間で好ましくは0.5～24時間である。また反応に際し、脱酸剤として有機あるいは無機の塩基例えばトリエチルアミン、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等を共存させることにより、反応を円滑に進めることができる。

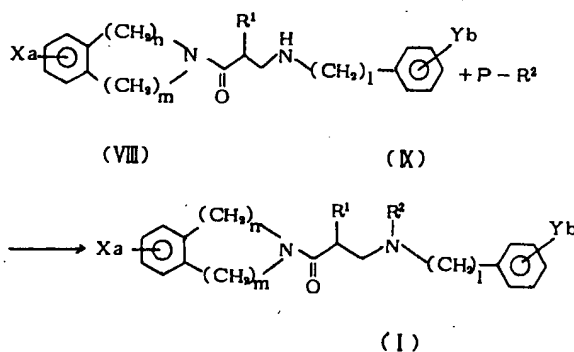
<合成経路C>



(上記式中、X、Y、Z、a、b、l、m、n

また、反応に際し、脱酸剤として、有機あるいは無機の塩基例えばトリエチルアミン、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等を共存させることにより、反応を円滑に進めることができる。

<合成経路D>



(上記式中、X、Y、a、b、l、mおよびnは既に定義したとおりであり、R¹は水素原子、R²は炭素数1～5の低級アルキル基を表わす。Pはハロゲン原子、メシルオキシ基またはトシルオキシ基等を表わす。)

本経路は置換β-アミノ酸アミド誘導体と低

級アルキル誘導体とを縮合して本発明の化合物を合成する方法である。上記低級アルキル誘導体(X)は上記置換 β -アミノ酸アミド誘導体(VIII)に対して0.5~5倍当量用いる。

反応溶媒は反応に関与しない溶媒ならば特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素；メタノール、エタノール、プロパノール、イソアミルアルコールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトンのような酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルスルホキシド等が挙げられる。

反応温度は0~250℃で好ましくは0~100℃で行い、反応時間は0.1~48時間、好ましくは0.5~24時間である。

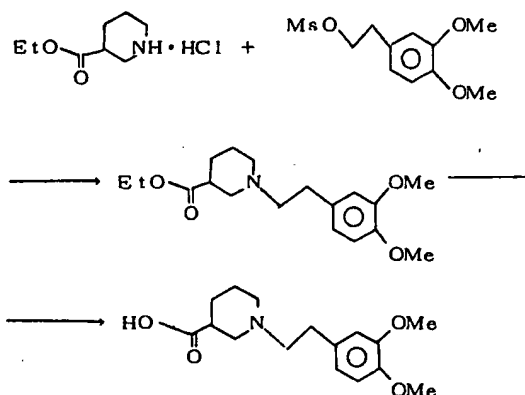
また、反応に際し、脱酸剤として、有機ある

いは無機の塩基例えばトリエチルアミン、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等を共存させることにより、反応を円滑に進めることができる。

次に本発明を実施例により、さらに具体的に説明するがこれにより本発明は何ら制限を受けるものではない。

参考例

N-(3,4-ジメトキシフェネチル)ニベコチン酸の合成



ニベコチン酸エチルエステル塩酸^塩9.68g (50 mmol)、トリエチルアミン5.05g (50 mmol) 並びに、3,4-ジメトキシフェネチルメシレート、3.02g (50 mmol) を80℃で0.5時間攪拌した。反応混合物をカラムクロマトグラフィー(充填剤：シリカゲル；展開溶媒：クロロホルム)に付して精製し、油状物10.08gを得た。この油状物をエタノール50mlに溶解し、40(w/v)%水酸化カリウム水溶液10mlを加え、60℃で2時間攪拌した。反応混合物から溶媒を留去した残渣に水100mlを加え、クロロホルム100mlで洗浄し、濃塩酸を加え、pH4とした後、クロロホルム300mlで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶液を γ 取し、溶媒を留去して目的物として下記物性のシロップ状物質を得た。収量7.65g(収率58.6%)

赤外吸収スペクトル(cm^{-1}): 1695

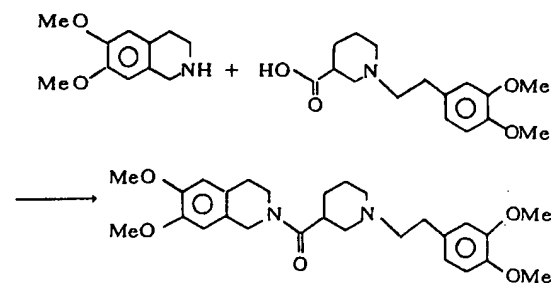
核磁気共鳴スペクトル(ppm):

1.40~2.15(4H, m), 2.20~

2.35(1H, m), 2.50~3.15(8H, m), 3.85(6H, s) 6.72(3H, s)

実施例1

2-1-(3,4-ジメトキシフェネチル)ピペリジン-3-カルボニル-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩の合成(表1中の化合物6)



N-(3,4-ジメトキシフェネチル)ニベコチン酸

5.87g(20 mmol)と、トリエチルアミン2.02g(20 mmol)を、ジクロロメタン50

mlに溶解した溶液にクロロ炭酸エチル2.179 (20 mmol) を氷冷滴下して、室温で1.5時間攪拌した。この溶液に6,7-ジメトキシテトラヒドロイソキノリン塩酸塩9.199 (20 mmol) とトリエチルアミン2.029 (20 mmol) をジクロロメタン50 mlに溶解し、得られた溶液を氷冷滴下して、室温でさらに4.5時間攪拌した。反応混合物を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液をろ取し、溶媒を留去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (充填剤: シリカゲル; 展開溶媒: 2%メタノール-ジクロロメタン) に付して精製し、エタノールから再結晶して下記物性の上記目的物を得た。収量4.609 (収率: 49.1%)

融点(℃): 141.0 - 141.5

質量スペクトル(m/e): 468 (M), 317

(基準ピーク)、151

赤外吸収スペクトル(cm^{-1}): 1520, 1638

この生成物2.749を熱エタノール30 mlに溶解し、エタノール性1N塩酸5.84 mlを加え、


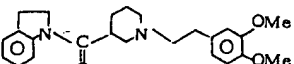

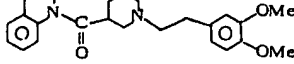

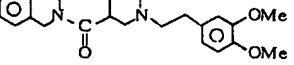

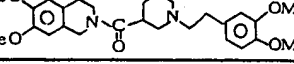

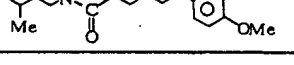

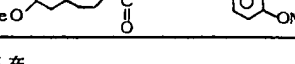
塩酸塩として単離した。収量2.509 (収率84.8%)

融点(℃): 187 - 190

実施例2~7 (表1中の化合物2~7)

実施例における6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを下記表1で示した相当する環状アミンに換えて、実施例1と同様の方法で合成した。その結果を下記表1に示す。

表 1

化合物	環状アミン	化合物	収率(%)	融点(℃)	質量スペクトル		赤外吸収スペクトル(cm^{-1})
					分子量	基準ピーク	
2			22.4	*	394	243	1510, 1632
3			25.0	*	408	257	1510, 1635
4			42.6	*	408	257	1510, 1625
5			16.3	*	498	347	1510, 1635
6			16.3	*	422	105	1510, 1630
7			11.2	*	482	347	1510, 1620

* 室温では油状で存在。

実施例 8 ~ 14 (表 2 中の化合物 8 ~ 14)

実施例 1 における N-(3,4-ジメトキシフェニル)ニペコチン酸を下記表 2 に示した相当する N-(置換フェニルアルキル)ニペコチン酸

に換えて、実施例 1 と同様の方法で合成した。

その結果を下記表 2 に示した。

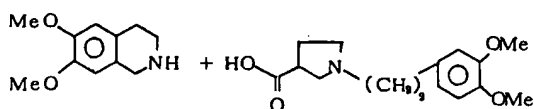
表 2

化合物 番号	N-(置換フェニルアル キル)ニペコチン酸	化 合 物	収率 (%)	融点(℃) *(塩酸塩)	質量スペクトル		赤外吸収スペクトル (cm^{-1})
					分子量(M)	基準ピーク	
8				*	452	317	1502, 1616
9			39.6	*	466	317	1510, 1628
10			29.9	amorphous	(M+) 439	317	1510, 1630
11			45.7	*(117-118)	422	317	1515, 1630
12			42.4	amorphous	442	317	1515, 1640
13			41.7	amorphous	512	317	1510, 1635
14			55.0	* (89-91)	(M+) 451	317	1512, 1635

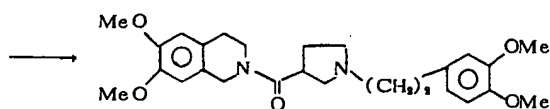
*室温では油状で存在

実施例15 (化合物15)

2-[1-(3,4-ジメトキシフェネチル)
ピロリジン-3-カルボニル]-6,7-ジメ
トキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリ
ンの合成



(a)



実施例1におけるN-(3,4-ジメトキシフェ
ネチル)ニペコチン酸を上記(a)で示されるN-
(3,4-ジメトキシフェネチル) β -プロリン
に換えて、実施例1と同様にして合成し、下記
物性の上記目的物を得た。

6,7-ジメトキシテトラヒドロイソキノリン塩
酸塩3.099 (16 mmol) とトリエチルアミ
ン3.209 (32 mmol) をジクロロメタン
50 mlに溶解し、得られた溶液に、N-(3,4-
ジメトキシフェネチル)ニペコチン酸クロラ
イド(16 mmol) のジクロロメタン20 ml 溶
液を氷冷下で滴下して、室温で1.5時間攪拌し
た。反応混合物を水洗し、硫酸マグネシウムで
乾燥後、溶液をろ取り溶媒を留去した。残渣を
カラムクロマトグラフィー(充填剤:シリカゲ
ル; 展開溶媒:1%エタノール-クロロホルム)
に付して精製し、上記目的物を得た。

収量3.509 (収率46.7%)

尚、物性は実施例1で得たものと同一であっ
た。

実施例17 (化合物17)

2-[3-[1-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)
N-メチルアミノ]プロピオニル]-6,7-ジメ
トキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ
イソキノリンの合成

収率(%) : 62.0

質量スペクトル(m/e) : 455 (M+),

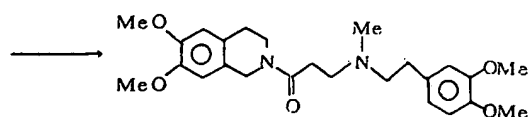
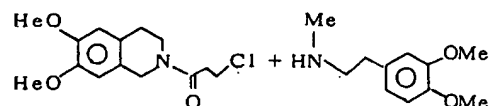
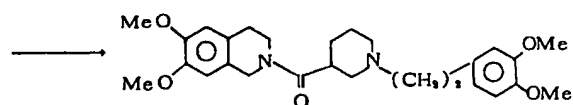
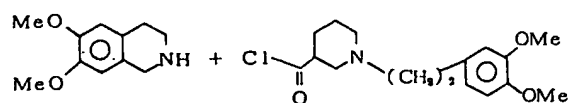
303 (基準ピーク),

151

赤外吸収スペクトル(cm^{-1}) : 1510, 1635

実施例16 (表1中の化合物16)

2-[1-(3,4-ジメトキシフェネチル)
ピペリジン-3-カルボニル]-6,7-ジメ
トキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリ
ンの合成



2-(3-クロロプロピオニル)-6,7-ジメ
トキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン
0.569 (2 mmol)、N-メチル-3,4-ジメ
トキシフェネチルアミン0.399 (2 mmol)
並びに炭酸カリウム0.289をエタノール20 ml
に懸濁し、70℃で16時間攪拌した。反応混
合物から溶媒を留去した残渣に水10 mlを加え、
ジクロロメタン20 mlで抽出し、硫酸マグネシ
ウムで乾燥後、溶液をろ取り溶媒を留去した。
残渣をカラムクロマトグラフィー(充填剤:シリ
カゲル; 展開溶媒:2%エタノール-クロロ

ホルム)に付して精製し、下記物性の上記目的物を得た。

収量 330 mg (収率: 37.7%)

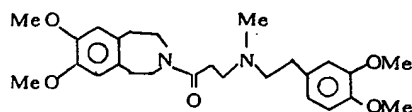
質量スペクトル (m/e): 442 (M), 291, 151,

58 (基準ピーク)

赤外吸収スペクトル (cm^{-1}): 1510, 1640

実施例 18 (化合物 18)

3-[3-(1-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)N-メチルアミノ)プロピオニル-7,8-ジメトキシ-1,2,4,5-テトラヒドロベンズアゼピンの合成



実施例 17における2-(3-クロロプロピオニル)-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを7,8-ジメトキシ-1,2,

2-(ピペリジン-3-カルボニル)-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン0.15g (0.5 mmol) 並びに2-フルオロフェネチルメシレート0.11g (0.5 mmol) を80℃で0.5時間撹拌した。反応混合物をカラムクロマトグラフィー(充填剤: シリカゲル; 展開溶媒: 1%メタノール-ジクロロメタン)に付して精製し、下記物性の上記目的物を得た。

収量 63 mg (収率 29.5%)

質量スペクトル (m/e): 427 (M), 317 (基準ピーク)

98, 42

赤外吸収スペクトル (cm^{-1}): 1515, 1638

これより、本発明の化合物の医薬としての特徴である抗頻脈作用と血管拡張作用における薬理試験について述べる。

実施例 20

本発明の化合物の抗頻脈作用について、モルモットを使用して薬理試験を行った。その方法と結果を以下に示す。

4,5-テトラヒドロ-3H-ベンズアゼピンに換えて、実施例 17と同様に合成し、下記物性の上記目的物を得た。

収率 (%): 2.2.8

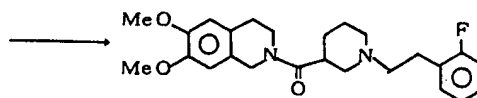
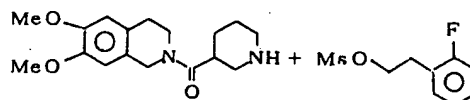
融点 (℃): 58-59

質量スペクトル (m/e): 456 (M), 305 (基準ピーク), 151

赤外吸収スペクトル (cm^{-1}): 1512, 1630

実施例 19 (化合物 19)

2-(1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-3-カルボニル)-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの合成



体重約500gのHartley系雄性モルモットを使用した。後頭部を殴打し頸部を脱臼させた後、心臓を分離摘出した。クレブス-ヘンズライト液(KH液)中で95%O₂-5%CO₂ガス通気下、心室筋、血管および周囲の結合組織を剥離し、左右の心房を切り離した。右心耳にセルフインをかけ、反対側を結紮し、糸をピックアップにかけて、95%O₂-5%CO₂ガス通気下、37℃でKH液20mlを満たした栄養槽内に約0.2gの張力をかけて固定した。インキュベーション開始から30分後にKH液を交換しさらに30分間放置し、心房の動きが安定になってからインプロテレンール10⁻⁸Mを加えた。約15分後、心拍数が安定してから本発明の化合物を果積的に加えていき、該化合物添加前の心拍数を30%低下させる薬物濃度(EC₅₀)を求めた。その結果を下記表3に示す。

表 3

化合物名	EC ₅₀ (μM)
1	0.8
7	4.7
17	2.4
*AQA-39	3.0

*比較のため2-1-N-メチル-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)アミノプロピル-5,6-ジメトキシフタリミジン-1-オン (AQA-39) [特開昭 51-113866 号公報参照。]についても同様の試験を行った。

実施例 2 /

本発明の化合物のラット摘出血管におけるノルエピネフリン (NE) による収縮に対する弛緩作用について、薬理試験を行った。その方法と結果を以下に示す。

ウィスター系雄性ラットを使用した。後頭部

を殴打し、放血させた後、胸部大動脈を摘出した。クレブス-ヘンズライト液 (KH 液) 中で脂肪組織を除去し、幅約 3 mm に切断して輪状片を作製し、さらに長軸方向に切開した切片を 95% O₂ - 5% CO₂ 通気下、37℃ で KH 液 20 ml を満たした栄養槽内に輪層筋の走行に沿って懸垂固定し、30 分毎に KH 液を交換しながらインキュベーションした。(張力 0.5 g) 約 1 時間後ノルエピネフリン (NE) 10⁻⁷M を加え収縮させた後 KH 液で洗浄し、これを 1 時間おきに繰り返し、3 度目の収縮をさせた標本に本発明の化合物を加えた。20 分間弛緩させた後、塩酸ババベリン 3 × 10⁻⁵M を加え、約 20 分間最大弛緩となるまで収縮力を測定した。該化合物の弛緩率は、ババベリンによる最大弛緩に対する百分率で表した。その結果を下記表-4 に示す。

表 4

化合物名	濃度 (μM)	弛緩率 (%)
1	10	42.1
*AQA-39	10	8.1
*ジルチアゼム	10	51.5

*比較データとして同様の試験を行った。

実施例 2 2 急性毒性試験

本発明の化合物の急性毒性試験をマウスを用いて行ったのでその方法と結果を以下に示した。

<方法>

JCI: ICR マウス (SPF) の雄 (6 周令) に対し、1% トラガント水溶液に懸濁した本発明の化合物をマウス用金属製胃ゾンデによる強制投与で経口投与し、7 日間の観察期間を経た後、Litchfield-Wilcoxon 法により、急性毒性値 (LD₅₀) を算出した。その結果を下記表 5 に示した。

表 5

化合物名	LD ₅₀
1	400 mg/kg

〔発明の効果〕

本発明の化合物は抗頻脈作用、血管拡張作用などの薬理作用を有し、抗不整脈薬、抗狭心症薬、抗高血圧薬などの循環系の医薬として有用である。

特 許 出 願

出 願 人 三 菱 化 成 株 式 会 社

代 理 人 長 谷 川 一

(ほか/名)

第 1 頁の続き

⑤Int. Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号
C 07 D 223/16	Z	8413-4C
401/06		6742-4C
// A 61 K 31/40	ABR	
31/47	ABQ	
31/55		

⑦発 明 者	石 橋	昭	神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社 総合研究所内
⑦発 明 者	鈴木	じゅん子	神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社 総合研究所内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.